

Année 2021/2022

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

David MALKA

Né le 21/09/1994 au Mans (72)

INFLUENCE DES FACTEURS METEOROLOGIQUES SUR LA SURVENUE DES ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX ISCHEMIQUES AIGUS TRAITES PAR THROMBECTOMIE MECANIQUE EN FRANCE

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 2022 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Jean-Philippe COTTIER, Radiologie et Imagerie Médicale,
Faculté de Médecine – Tours.

Membres du Jury : Professeur Laurent BRUNEREAU, Radiologie et Imagerie Médicale,
Faculté de Médecine – Tours.

Docteur Kevin JANOT, *PH*, Radiologie et Imagerie Médicale,
CHRU – Tours

Docteur Arnaud BRETONNIERE, *CCA*, Neurologie, Faculté de
Médecine – Tours.

Directeur de thèse : **Docteur Gégouire BOULOUIS, *PH*, Radiologie et Imagerie Médicale,
CHRU – Tours.**

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Philippe ROSSET

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLOIN Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLOIN-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie

MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
ROBERT Jean.....Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra Médecine interne || BARBIER Louise..... | Chirurgie digestive |
BINET Aurélien	Chirurgie infantile
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DENIS Frédéric.....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie

LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain.....	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GUEGUINOUE Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
------------------------	-------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

REMERCIEMENTS SINCERES ET CHALEUREUX

AUX MEMBRES DE MON JURY, A MES MAITRES, A MES CONFRERES ET COLLEGUES

Au Docteur Grégoire BOULOUIS,

Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse et rendu accessible le domaine de la recherche avec autant de sympathie et d'esprit. Découvrir la neuroradiologie interventionnelle et ses enjeux de recherche à tes côtés aura été un plaisir et je suis heureux de terminer ces longues études de médecine sur cette note lumineuse.

Au Pr Jean-Philippe COTTIER,

Merci pour votre disponibilité, votre présence rassurante et votre enseignement précieux tout au cours de mon internat. Merci de m'avoir fait l'honneur de bien vouloir présider ce jury de thèse.

Au Pr Laurent BRUNEREAU,

Merci de m'avoir supervisé et assisté avec attention et réactivité au cours de mon internat, en stage ou même en garde. Merci de m'avoir fait le privilège de juger ce travail de thèse.

Au Dr Arnaud BRETONNIERE,

Merci de t'être rendu disponible, avec intérêt et bienveillance, et de me faire l'honneur de bien vouloir juger ce travail de thèse.

Au service de neuroradiologie interventionnelle de l'Hôpital BRETONNEAU du CHRU de Tours, au Pr Denis HERBRETEAU, au Dr Kevin JANOT, au Dr Richard BIBI et au Dr Héloïse IFERGAN et à toute l'équipe des manipulateurs « du vasculaire »,

Merci pour votre incroyable cohésion de groupe, votre humour et votre accueil chaleureux m'ayant permis de découvrir avec plaisir la radiologie interventionnelle.

Merci tout particulièrement au Dr Kevin JANOT de m'avoir fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail de thèse.

A toute l'équipe de radiologie de l'Hôpital BRETONNEAU du CHRU de Tours, et plus particulièrement au Dr Antoine BRAULT, au Dr Arthur PEARSON, au Dr Aurore BLEUZEN, au Dr Anne VILDE, au Dr Gaelle DEROT, au Dr Charlotte PHILIBERT, au Dr Amélie GEANNY, au Dr Yasmina BOUZIDI, au Dr Maxime HOUDEBERT, au Dr Jérôme ROUMY, au Dr Florence DOMENGIE, au Dr Alexandra ACIU, au Dr Liliana VALENTE, au Dr Clara COHEN, au Dr Sandra OBRY et au Dr Nabil EL GANI,

Merci pour votre accueil chaleureux, votre patience et l'humanité de l'équipe de soins à laquelle vous m'avez tous intégré avec bienveillance. Soyez assurés de mon profond respect.

Merci tout particulièrement à l'équipe de sénologie de m'avoir permis de repousser avec joie les limites de résolution de mes rétines.

Merci à l'ensemble des manipulatrices et manipulateurs (Fred, Laurent, Alexandre, Patrice, Virginie, Vivien, Loïc, Karl, Mégane, Aude, Christelle, Olivier, Cathy, Christèle, Lise et tous les autres) pour votre humour, vos cafés et les parties de geoguessr me permettant de ressortir meilleur en radioprotection et en géographie.

A toute l'équipe de radiologie de l'Hôpital TROUSSEAU du CHRU de Tours, et plus particulièrement au Dr Julien PUCHEUX, au Dr Nicolas CAZENEUVE, au Dr Marie BESSON, au Dr Loïc METAIRY, au Dr Léo RIBIER, au Dr Maxence SERRU, au Dr Juliette BURASCHI, au Dr Loïc BOUILLEAU, au Dr Béatrice SCOTTO, au Dr Anne DELHOMMAIS, au Dr Marion MOREL et au Dr Emmanuelle VERMES,

Merci pour vos enseignements (et vos innombrables relectures d'examens).

Merci tout particulièrement à Julien, pour sa gentillesse et son humour, te croiser m'aura souvent redonné le sourire dans les débuts de garde les plus difficiles.

Merci tout particulièrement à l'équipe de manipulatrices et manipulateurs de la salle E pour tous ces fous rires pendant les TOGD.

Merci tout particulièrement aux incroyables manipulatrices et manipulateurs (Eric, Pierre, Gana, Laurence, Mathieu, Camille, Lisa, Benji, Alex, Léo, Charlie, Laurianne, Agathe, Gaby, Karim, Nico, Yoann, et tous les autres) pour toutes ces matinées, après-midis, soirées et nuits passées à vos côtés. Vous réussirez certainement l'exploit de me faire repenser plus tard à ces gardes avec nostalgie et sourire.

Au service de radiologie du Centre Hospitalier de Chateauroux, au Dr Claude RAPOPORT, au Dr Aneliya ANGELOVA, au Dr DIBIANE et à toute l'équipe soignante,

Merci d'avoir été si patient avec moi lors de mes premiers pas en tant qu'interne. Je retiendrai toujours les premiers conseils que j'ai reçus avec amitié et douceur.

Je remercie tout particulièrement le Dr RAPOPORT et le Dr ANGELOVA, pour leur dévotion, leur altruisme et leur humanité, vous resterez mes premiers mentors.

A toute l'équipe de radiologie du Centre Hospitalier Régional d'Orléans, et plus particulièrement au Dr Véronique ADVENIER, au Dr Michel RICHARD, au Dr Isabelle TAFANI MELOUX, au Dr Bertrand NICOLAS-LAURENT, au Dr Bruno MAILLARD, au Dr Julie LAYLY, au Dr Christophe MAGNI, au Dr Noëlle CAZENEUVE et au Dr Philippe AGNARD,

Merci pour vos enseignements ainsi que pour votre profonde bienveillance, notamment lors de mes premières gardes d'interne.

REMERCIEMENTS SINCERES ET CHALEUREUX

A MES PROCHEs

A mes parents tant aimés, Nathalie et Alain,

Merci pour votre Amour, votre soutien et votre dévotion auxquels je dois hier, aujourd'hui et demain mon épanouissement dans la vie. Je n'aurais jamais pu envisager meilleurs modèles de gentillesse, de patience et de culture. Cette réussite m'emplit de joie car je la partage affectueusement avec vous. Papa, il me tarde de travailler fièrement à tes côtés. Maman, merci de me choyer encore et toujours.

A ma petite sœur Laura,

Merci pour ton Amour et ta bienveillance permanente et réconfortante. Tu fais de moi un grand frère fier de ta brillante réussite d'une part et de ta profonde gentillesse surtout.

A mes grands-parents maternels, Paule et Paul (Olga et Moïse),

Merci pour votre présence réconfortante. Pour ces après-midis à Nice à jouer sur la terrasse et à préparer des gâteaux. Pour ces pauses à l'appartement de Nogent, absorbé par les centaines de bibelots et objets de collection. A ma jeune grand-mère de 91 ans et à sa vitalité débordante. A mon grand-père qui me suit souvent dans mes pensées et dont la joyeuse quiétude m'inspirera toujours.

A mes grands-parents paternels, Rachel et Léon,

Merci d'avoir toujours été les piliers d'une famille si nombreuse, unie et soudée grâce à vous, à l'opulence romanesque des banquets de mamie et à l'esprit de famille de papi. Vos périples et voyages permanents m'inspirent autant que vos 60 années de mariage et j'espère grandir et vieillir à votre image.

A mes tantes et à mes oncles, Marie et Richard, Annie et Raphaël, Karine et André, Agnès et Victor, Aurélie et Dan, Françoise et Gérard, Francine,

Merci d'avoir toujours veillé sur moi et de représenter tous des modèles d'accomplissement et de générosité.

A mes innombrables mais chères cousines et chers cousins, Samuel, Yoram, Nathaniel, Nathan, Jonas, Yoel, Ilana, Eden, Maya, Dinah, Jessy, Lisa, Noémie, Hélène, Nathanael, Michaella, Jeremy, Léa D., Esther, Simon, Simy, Nathan B., Sacha, Laura, Léa B., Shana et tous les autres,

Samuel et Nathan, pour votre gentillesse et votre sens de la famille,

Nathaniel, pour ta détermination sans faille et ta réussite méritée,

Yoram et Yoel, pour tous les souvenirs de vacances à Ashdod que nous partageons,

Les Cadoch, pour votre humour et le plaisir de voguer sur le lac d'Enghiens à vos côtés,

Les Boyer et les Bitton, que j'aurais aimé connaître plus tôt et que j'adore découvrir aujourd'hui.

A mon vieil ami d'enfance Clément,

A ces galères partagées et à ces centaines d'heures passées à jouer ensemble aux jeux vidéos. Je te dois de me souvenir avec humour de mes années de collègue et de lycée et il me tarde de te retrouver bientôt.

A Benji, mon plus vieil ami d'école,

Merci pour tous ces lointains et agréables souvenirs d'enfance, allant de nos interminables parties de Magic à nos premiers snuff movies.

A mon tendre camarade de mélasse carabine, Thibaud,

Je garderai toujours en mémoire ces galères d'externat et ce premier semestre d'internat surréaliste aux confins de la France. Tu auras réussi à rendre cette hostilité outrageusement drôle. A Chateauroux, à ces bouteilles de Malbec, à lobeless, aux saintes raviolles, aux dos-d'âne à 90 et, surtout, à l'interne Guillou. Mention spéciale au camarade Jad embarqué dans nos folles aventures castelroussines.

A mes amis du clan Berrou, Paul, Lucas et Marie,

A Paul, pour ses singeries en PACES puis son soutien réconfortant depuis 10 ans maintenant.
A Lucas, rencontré en pleine céphalée avec qui je partage désormais les mêmes migraines en concert.
A Marie, pour sa bienveillance, sa force de caractère et sa conduite nettement plus subtile que celle de ses deux frères.

A Joris, Gaëtan, Ambroise, Guigui et Axel,

Pour tous ces fous rires sur les rives du Gange, témoins d'une amitié inlassable et d'une fraternité évidente.

A Guillaume, mon vieux camarade de P1,

Sans quoi la réussite de l'anatomie aurait été bien plus difficile. J'ai hâte de te retrouver bientôt dans notre campagne d'origine derrière un télescope.

A mes brillants partenaires d'externat, Paul, Eliott et Chloé,

Merci d'avoir encore et toujours été des modèles de travail, de vraies sources d'inspiration et des amis auxquels je dois en grande partie cette réussite. Le « groupe de fiches » restera une sincère source de fierté et je n'oublierai jamais cette camaraderie brillante et bienveillante.

A mon équipe de co-externes d'hématologie, Clara, Irène, Othilie, Quittrrie, Grégoire et Paul,

Merci d'avoir réchauffé mon externat et mes hivers avec ces délicieuses raclettes.

A mes adorables (et brillants) co-internes, Maxime, Victor, Pierre, Young, Romain, Valère, Valentin, Camille, Corentin H., Corentin M., Monsieur Crespy, Rozenn, Hugo, Sandra et tous les autres,

Je vous dois à chacun d'entre vous de m'avoir rendu cet internat si plaisant à vivre. Cela aura été un honneur de partager ces années aux cotés d'amis brillants et chaleureux. Vous me manquerez tous.

A mes amis et voisins Baptiste, Corentin, Clément, Jean-Baptiste, Antoine, François, Romain et les autres,

Merci pour ces soirées loufoques, je n'ai jamais rencontré une bande aussi déterminée à faire tout et surtout n'importe quoi, du jeu de rôle à la foire à l'entrecôte, des festins de roi à la pâtisserie douteuse !

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je
rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de
leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis
fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

RESUME DE L'ARTICLE

Introduction : L'influence des conditions météorologiques sur la survenue d'évènements cardiovasculaires a déjà été démontrée par le passé. Dans ce contexte, nous avons testé l'hypothèse selon laquelle les paramètres météorologiques peuvent être associés aux variations du nombre de patients pris en charge par traitement endovasculaire dans le cadre d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques aigus.

Méthodes : Les données individuelles des patients inclus dans le registre français ETIS (Endovascular Treatment in Ischemic Stroke) ont été appariées aux stations météorologiques correspondantes géographiquement. Les paramètres météorologiques (précipitations, humidité, pression atmosphérique, température de l'air) ont été recueillis à partir de ressources nationales disponibles en ligne. Les relevés météorologiques et le nombre de cas de patients traités par TM (Thrombectomie Mécanique) ont été standardisés annuellement par station météorologique et par centre de thrombectomies. Leurs associations ont été testées en utilisant des modèles statistiques quantitatifs non paramétriques, univariés puis multivariés.

Résultats : Entre 2015 et 2021, 9913 TM adressées par 135 hôpitaux et réalisées dans 22 centres de TM, ont été appariées aux paramètres météorologiques du lieu et de l'horaire de début des symptômes. La moyenne de cas quotidiens par centre était de 0,41 [DS 0,33]. La médiane de procédures quotidiennement réalisées et liées à une station météorologique était de 0,84 [DS 0,47]. Nous avons constaté qu'une pression atmosphérique plus faible (β : -0.04 ; 95%IC[-0.07;-0.03], $p < 0.001$), qu'un taux d'humidité plus élevé (β : 0.07; 95%CI [0.05;0.09], $p < 0.001$) et que des températures plus faibles (β : -0.08; 95%CI[-0.10;-0.06], $p < 0.001$) étaient associées à un nombre standardisé quotidien de thrombectomies mécaniques plus élevé.

Conclusion : Notre étude suggère que des températures ambiantes et des pressions atmosphériques plus faibles ainsi qu'un taux d'humidité plus élevé sont significativement associés à un nombre plus important de thrombectomies mécaniques dans un pays européen au climat tempéré. Ces résultats pourraient permettre d'optimiser nos systèmes de santé et d'améliorer la compréhension de la physiopathologie des AVC ischémiques par occlusion des gros vaisseaux.

ABSTRACT

Background: Weather conditions have been shown to influence the occurrence of cardiovascular events. We tested the hypothesis that weather parameters may be associated with variations of case volume of endovascular treatment (EVT) for acute ischemic stroke.

Methods: Individual data from the ETIS (Endovascular Treatment in Ischemic Stroke) French national registry were matched to local weather stations. Meteorological parameters (rainfall, humidity, atmospheric pressure, air temperature) were gathered from national online resources. Weather readings and EVT case volumes were annually standardized per weather station and EVT center, and their associations tested with non-parametric univariable and generalized linear statistical models.

Results: Between 2015 and 2021, 9913 EVT procedures addressed by 135 primary stroke units were matched to weather conditions. The mean daily case volume per center was 0.41 [StDev 0.33], and there was a median of 0.84 procedures daily linked to a weather station [StDev 0.47].

We found lower atmospheric pressure (β estimate -0.04; 95% CI[-0.07;-0.03], $p < 0.001$), higher humidity (β estimate 0.07; 95% CI [0.05;0.09], $p < 0.001$) and lower temperatures (β estimate -0.08; 95% CI[-0.10;-0.06], $p < 0.001$) to be associated with higher standardized EVT daily case volumes. These associations were stable when testing them across strata of binned EVT standardized case volumes.

Conclusions: Our study suggests that lower ambient temperature, lower atmospheric pressure, and higher air humidity are associated with significantly more daily EVT cases in a European temperate country. These results may provide insight into both system of care optimization at times of climate change and intracranial LVO pathophysiology.

LISTE DES ABREVIATIONS

Français

AVC : accident vasculaire cérébral

TIV : thrombolyse intra-veineuse

TM : thrombectomie mécanique

USINV : unités de soins intensifs neuro-vasculaires

English

AIS: acute ischemic stroke

ASA: American stroke association

ELVO: emergent large vessel occlusion

EVT: endovascular treatment

ETIS registry: endovascular treatment in ischemic stroke registry

JAMA: Journal of the American medical association

NEJM: New England journal of medicine

NIHSS: national institute of health stroke scale

NINDS: national institute of neurological disorders and stroke

Rt-PA: recombinant tissue plasminogen activator

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	6
SERMENT D'HIPPOCRATE	10
RESUME DE L'ARTICLE	11
ABSTRACT	12
LISTE DES ABREVIATIONS	13
1. INTRODUCTION.....	16
1.1. ÉPIDEMIOLOGIE DE L'AVC.....	16
1.2. AVC ISCHEMIQUE : DEFINITIONS.....	16
1.3. TRAITEMENTS DE L'AVC ISCHEMIQUE	18
1.3.1. GENERALITES ET ORGANISATION	18
1.3.2. THROMBOLYSE INTRAVEINEUSE	19
1.3.3. THROMBECTOMIE MECANIQUE.....	20
1.4. FACTEURS DE RISQUE ET PREVENTION DE L'AVC ISCHEMIQUE.....	23
1.4.1. GENERALITES	23
1.4.2. FACTEURS DE RISQUE ET PREVENTION	23
1.5. NOUVELLES PISTES DE RECHERCHE ET OBJECTIF DE L'ETUDE	25
2. PATIENTS AND METHODS.....	27
2.1. ETHICAL STATEMENT	27
2.2. INDEPENDENT DATA ACCESS AND ANALYSIS. DATA AVAILABILITY.....	27
2.3. DESIGN AND SETTING	27
2.4. DATA SOURCES AND ACQUISITION.....	27
2.4.1. PATIENTS' DATA, AND DAILY CASE VOLUMES COMPUTATIONS	27
2.4.2. WEATHER READINGS	28
2.4.3. EVT CENTERS AND WEATHER READINGS' MATCHING.....	28
2.5. STATISTICAL ANALYSIS.....	28

<u>3. RESULTS.....</u>	<u>31</u>
3.1. GENERALITIES	31
3.2. PATIENTS’ POPULATION AND DAILY CASE VOLUMES	31
3.3. ASSOCIATIONS BETWEEN DAILY EVT RATES AND METEOROLOGICAL PARAMETERS.	31
<u>4. DISCUSSION.....</u>	<u>33</u>
4.1. OUTCOMES	33
4.2. COMPARISON WITH THE LITERATURE.....	33
4.3. PATHOPHYSIOLOGICAL PROPOSITIONS.....	34
4.4. LIMITATIONS	35
4.5. STRENGTHS	35
<u>5. CONCLUSION.....</u>	<u>36</u>
<u>REFERENCES.....</u>	<u>37</u>
<u>6. TABLES AND FIGURES.....</u>	<u>41</u>
<i>TABLE 1: MULTIVARIABLE MODEL OF DAILY WEATHER READINGS ASSOCIATIONS WITH EVT CASE VOLUMES.....</i>	<i>41</i>
<i>FIGURE 1: GEOGRAPHICAL REPARTITION OF WEATHER STATIONS AND STROKE CENTERS..</i>	<i>42</i>
<i>FIGURE 2: DAILY EVT CASES PER CENTER AND WEATHER STATIONS.....</i>	<i>43</i>
<i>FIGURE 3: WEATHER READINGS AND EVT CASE VOLUMES DURING THE STUDY PERIOD</i>	<i>44</i>
<i>FIGURE 4: GRAPHICAL REPRESENTATION OF UNIVARIABLE POLYNOMIAL FITS OF WEATHER READINGS TO EVT DAILY CASE VOLUMES.....</i>	<i>45</i>
<i>FIGURE 5: MEAN WEATHER READINGS ACROSS STRATA OF BINNED EVT DAILY CASES</i>	<i>46</i>
<i>FIGURE 6: ASSOCIATIONS BETWEEN MONTHLY EVT CASES AND AVERAGED MONTHLY WEATHER READINGS</i>	<i>47</i>

1. INTRODUCTION

1.1. Épidémiologie de l'AVC

L'AVC (accident vasculaire cérébral) est une pathologie neurovasculaire fréquente et grave, représentant une cause majeure de handicap et de mortalité dans le monde. Son incidence annuelle apparait en augmentation constante au sein de la population française et mondiale, atteignant 2400 cas / million d'habitants dans les pays occidentaux soit environ 140 000 cas par en France en 2021. Au total, près d'une personne sur 6 dans le monde sera un jour concernée.

Classiquement, les AVC sont distingués en deux catégories, ischémique et hémorragique. Le sujet de notre étude porte sur l'AVC de nature ischémique, représentant 80% des cas et atteignant toutes tranches d'âge. Ainsi, 60% des premiers épisodes d'AVC ischémiques surviennent avant l'âge de 70 ans. Sa morbi-mortalité élevée fait de l'AVC ischémique la 1^{ère} cause de mortalité chez la femme, la 3^{ème} cause de mortalité chez l'homme et constitue la 1^{ère} cause de handicap fonctionnel non traumatique dans le monde. En tant qu'enjeu majeur de santé publique, l'AVC apparait alors comme un véritable fardeau financier représentant un coût annuel de 45 milliards d'euros en Europe en 2015, dont 20 milliards d'euros en soins médicaux immédiats et 5,4 milliards d'euros en perte de productivité.

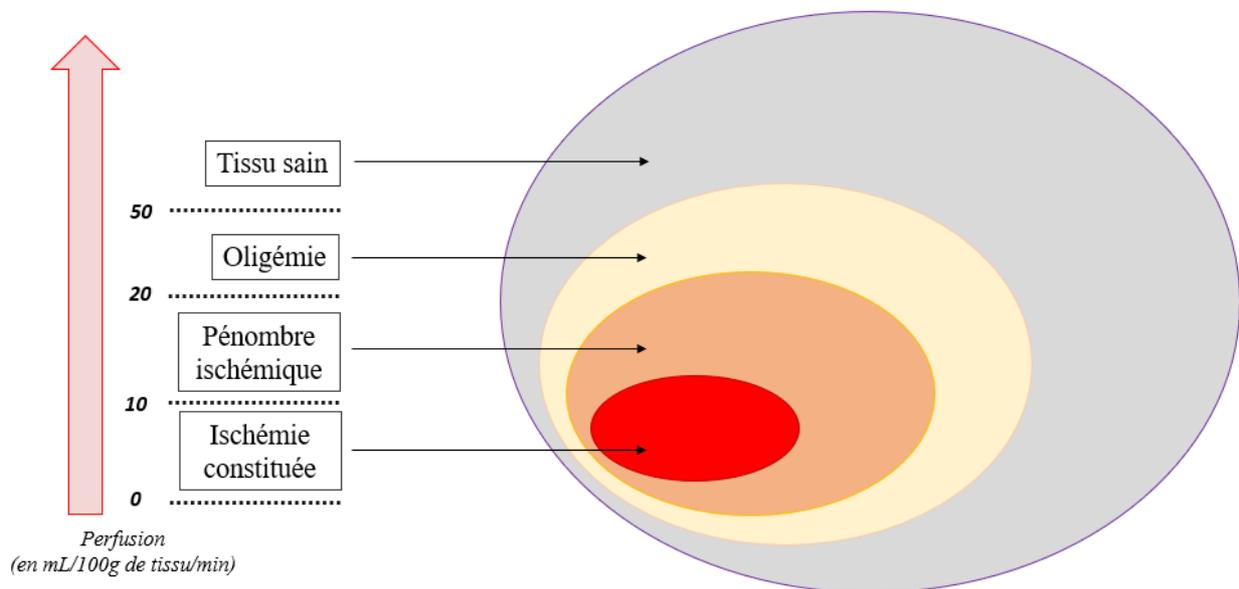
Les moyens thérapeutiques modernes permettent cependant une réduction significative de la morbidité des AVC ischémiques, à condition d'être exécutés dans des délais réduits. Justifiant une efficacité particulière, la prise en charge de l'AVC en France s'inscrit dans une chaîne de soins normalisée et pluridisciplinaire. Si les thérapeutiques médicamenteuses et endovasculaires permettent aujourd'hui une amélioration considérable du pronostic vital et fonctionnel des AVC ischémiques, sa prévention primaire apparait comme indispensable, imposant alors d'améliorer encore nos connaissances sur ses facteurs de risque.¹

1.2. AVC ischémique : définitions

L'AVC ischémique correspond à la mort du tissu cérébral due à une insuffisance d'apport sanguin et d'oxygène. Généralement secondaire à l'obstruction aiguë d'une artère à destinée cérébrale, l'ischémie

survient alors dans un territoire vasculaire systématisé dont l'étendue dépend de la proximité de l'artère occluse et des réseaux collatéraux de suppléance du patient. Selon le territoire atteint résulte un tableau clinique différent pouvant se traduire par de simples troubles visuels, un déficit sensitivo-moteur, des vertiges ou même aboutir immédiatement à des troubles de la vigilance et au coma.

A la phase aiguë de l'AVC ischémique, la zone d'hypoxie tissulaire cérébrale présente un gradient perfusionnel concentrique et évolutif. Du centre à la périphérie, se distingue une zone d'ischémie constituée (infarctus), une zone hypoperfusionnelle d'ischémie réversible dite de « pénombre » et une zone d'oligémie supplée plus durablement. En cas de persistance de l'obstruction artérielle, le tissu pénobral s'infarcit graduellement de manière centrifuge pour finalement atteindre sa taille définitive en quelques heures. Tout l'enjeu des thérapeutiques repose donc sur le principe du « time is brain » justifiant une restitution rapide d'un apport sanguin au sein de ces territoires afin de limiter l'extension de la nécrose et ses conséquences cliniques et fonctionnelles.

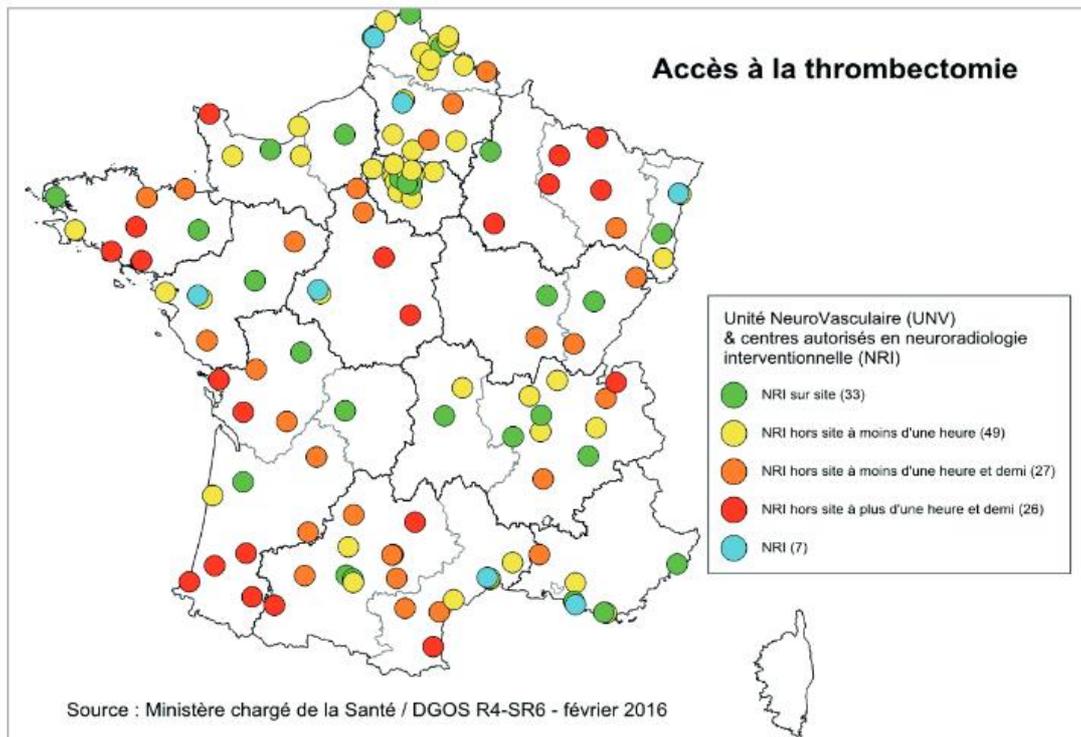


1.3. Traitements de l'AVC ischémique

1.3.1. Généralités et organisation

Historiquement, la prise en charge des AVC ischémiques se compose en 3 étapes successives. Dans les années 1970, la création d'unités neurovasculaires dédiées améliore l'efficacité et le niveau d'expertise, permettant une réduction de la morbi-mortalité.² Puis, dans les années 1990, l'avènement de la TIV (thrombolyse intraveineuse) ayant pour but de lyser le caillot occlusif permet en France depuis 2002 d'améliorer le pronostic fonctionnel. Enfin, depuis 2015, le recours à la TM (thrombectomie mécanique) par voie endovasculaire s'ajoute à l'arsenal thérapeutique, permettant notamment une prise en charge privilégiée des occlusions artérielles proximales (des « gros vaisseaux ») préalablement moins accessibles aux traitements médicamenteux.^{3,4}

En France, la prise en charge des AVC s'organise autour d'un maillage territorial adapté constitué aujourd'hui de 130 unités de soins intensifs neuro-vasculaires (USINV) réparties sur l'ensemble du territoire. Cette organisation permet une mise en œuvre rapide des thérapeutiques par des équipes de soins pluridisciplinaires expérimentées dans des délais réduits. Ces équipes associent entre autres urgentistes, neurologues, radiologues et réanimateurs. Cependant, on distingue une hétérogénéité de couverture territoriale marquée, à la fois en densité mais aussi en capacité à offrir un traitement endovasculaire sur site si nécessaire. Ainsi, l'est du territoire apparaît moins fourni en USINV, en particulier avec unités neuroradiologiques interventionnelles sur site ou à proximité (moins d'une heure et demie de transport). En effet, le traitement spécifique de l'AVC ischémique associe aujourd'hui deux thérapeutiques fondamentales reposant sur l'administration d'un agent thrombolytique intraveineux (thrombolyse intraveineuse) et/ou la réalisation d'un traitement endovasculaire (thrombectomie mécanique), en association ou non selon le délai de prise en charge, les indications et les contre-indications propres à chaque technique. Classiquement, les recommandations actuelles suggèrent d'effectuer la thrombolyse intraveineuse dans les 4h30 suivant l'apparition des symptômes et la thrombectomie mécanique dans les 6h.



1.3.2. Thrombolyse intraveineuse

L'essai clinique publié par le NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) en décembre 1995 dans le NEJM (New England Journal of Medicine) fut l'un des articles pionniers à démontrer le bénéfice de la thrombolyse intraveineuse par rt-PA (Alteplase 0,9 mg/kg) administré 3h après le début des symptômes et visant à dissoudre le caillot occlusif de manière médicamenteuse.⁵ Malgré une majoration du risque hémorragique, cette étude met en évidence une amélioration significative du pronostic fonctionnel à 3 mois par l'évaluation de scores cliniques de routine tels que l'index de Barthel (cotant la dépendance dans la vie quotidienne), l'échelle modifiée de Rankin (cotant le handicap fonctionnel), l'échelle de Glasgow (cotant l'état de conscience) et le score NIHSS (cotant les déficits neurologiques) avec un OR favorable pour le groupe traité (défini par un handicap fonctionnel nul ou minimal) calculé à 1,7.⁵

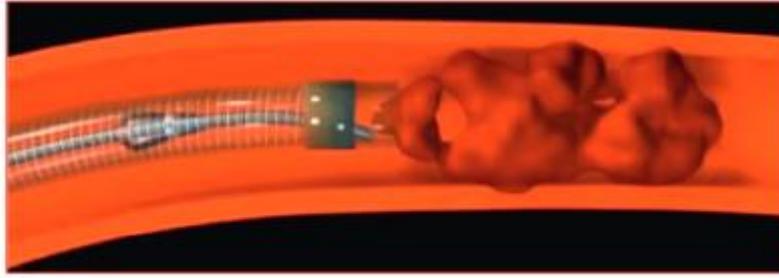
Par la suite complété par des essais supplémentaires tel que ECASS III en 2008, le bénéfice démontré à nouveau sur le handicap fonctionnel permet un élargissement du seuil temporel d'administration à 4h30 avec un OR favorable pour le groupe traité (défini par un handicap fonctionnel nul ou minimal par un score de Rankin modifié coté à 0 ou 1) mesuré à 1,34.⁶

Cependant, ces deux études notent une absence de diminution significative de la mortalité et la thrombolyse intraveineuse présente plusieurs limites à prendre en considération comme sa moindre efficacité en cas d'occlusion artérielle proximale et ses nombreuses contre-indications. Par ailleurs, ces études présentaient plusieurs limites incluant des résultats incertains chez des patients âgés (> 80 ans) et en cas d'AVC sévère, ainsi qu'un nombre de patients relativement faible comparativement aux homologues cardiologiques effectués dans le cadre des occlusions coronariennes et des infarctus du myocarde. Dans ce contexte, une méta-analyse publiée en 2014 dans le Lancet regroupant les données individuelles de 6756 patients et comparant la thrombolyse intra-veineuse versus placebo ou groupe contrôle ouvert, a permis de conforter significativement les résultats initiaux sus-décrits.⁷

1.3.3. Thrombectomie mécanique

Au cours des années 2014 et 2015, le NEJM a publié cinq études majeures, multicentriques et favorables au traitement endovasculaire par thrombectomie mécanique en complément de la fibrinolyse intraveineuse : Mr CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT PRIME et REVASCAT. Les résultats apparaissent alors si probants que plusieurs études en cours comparant le traitement combiné versus fibrinolyse intraveineuse seule sont interrompues prématurément par le comité de surveillance pour éviter toute perte de chance aux patients inclus.

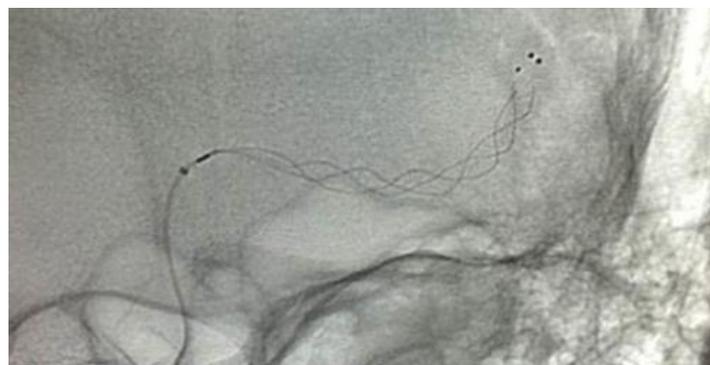
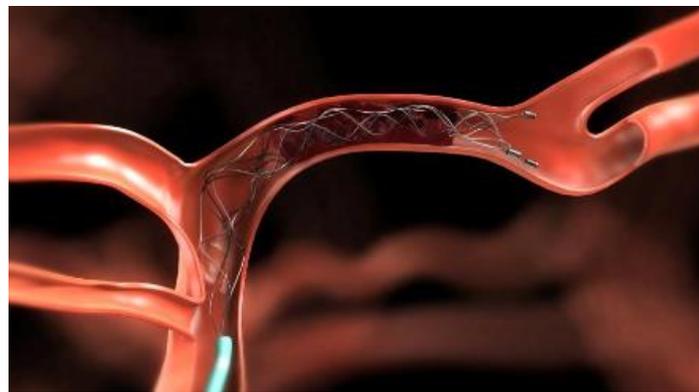
La thrombectomie mécanique, effectuée en neuroradiologie interventionnelle, sous asepsie stricte et sous sédation légère ou anesthésie générale, consiste à cathétériser l'artère fémorale afin d'atteindre de manière ascendante le site de l'occlusion intracrânienne sous guidage radioscopique en temps réel avec l'aide d'injection de produit de contraste iodé. Il vise à restaurer le flux artériel selon deux techniques : le stent retriever ou la thrombo-aspiration. Le stent retriever va permettre d'enchevêtrer le caillot au sein des mailles d'un stent dédié pour permettre son extraction. La thrombo-aspiration emploie un cathéter dédié relié à un matériel d'aspiration visant à induire une pression négative permettant d'extraire le caillot.



Thrombectomie mécanique par thromboaspiration

Rouchaud A, Mazighi M. Place de la revascularisation mécanique dans la prise en charge aigue des infarctus cérébraux

Sang Thrombose Vaisseaux, 2011



Thrombectomie mécanique par stent retriever

Aman B. Patel, Endovascular Acute Ischemic Stroke Therapy – The Evolving Landscape

Massachusetts General Hospital – Harvard Medical School

La technique choisie prédominante dans les 5 études princeps sus-nommées était le stent retriever avec ou sans thrombo-aspiration associée, soit respectivement 81,5% des patients du bras thrombectomie mécanique pour l'essai MR CLEAN⁸, 86% pour l'essai ESCAPE⁹ et 100% pour les essais

REVASCAT¹⁰, SWIFT PRIME¹¹ et EXTEND IA¹². C'est dans ce contexte qu'en 2015, les recommandations publiées par l'ASA (American Stroke Association) suggèrent l'utilisation de la thrombectomie mécanique par stent retriever pour les patients atteints d'AVC ischémique avec occlusion vasculaire proximale ou « ELVO » (Emergent Large Vessel Occlusion). Pour exemple, l'étude EXTEND-IA conclut que 2,8 patients traités par thrombectomie permettent une amélioration du score modifié de Rankin de 1 point. De même, l'étude ESCAPE conclut qu'un NNT (number to treat) = 3 patients améliore le score modifié de Rankin de 1 point et qu'un NNT = 4 permet d'obtenir un score modifié de Rankin en faveur d'une indépendance fonctionnelle.

Ces deux techniques seront par la suite comparées dans les études ASTER¹³ et ASTER 2¹⁴ publiées respectivement en 2017 et 2021 dans le JAMA (Journal of the American Medical Association). L'étude ASTER comparant la thrombo-aspiration seule contre stent-retriever seul chez 381 patients retrouve respectivement 85,4% et 83,1% de revascularisation satisfaisante (définie par un score TICI 2b, 2c ou 3 en fin de procédure), soit une différence non significative entre les deux techniques (OR : 1,20 [95% IC, 0,68 – 2,10] ; p = 0,53). L'étude ASTER 2 comparant thrombo-aspiration associée au stent retriever contre stent-retriever seul chez 405 patients retrouve respectivement 64,5% et 57,9% de revascularisation satisfaisante (définie par un score TICI 2c ou 3 en fin de procédure), soit une différence non significative entre les deux techniques (OR : 1,33 [95% IC, 0,88 – 1,99] ; p = 0,17). A l'heure actuelle, aucune de ces techniques n'a donc démontré de supériorité sur l'autre, tant en termes de reperfusion que d'objectifs cliniques (score NIHSS à 24h et score modifié de Rankin à 90 jours).

Enfin, les études DEFUSE 3¹⁵ et DAWN¹⁶ publiées en 2018 ont permis de démontrer le bénéfice clinique de l'usage de la thrombectomie à des délais plus tardifs de prise en charge, respectivement de 6 à 16 heures (OR : 2,67 [95% IC, 1,60 – 4,48]) et de 6 à 24h (OR : 2,10 [95% IC, 1,10 – 3,00] après le début des symptômes. De la même manière, l'étude WAKE-UP¹⁷ publiée dans le NEJM en 2018 permet d'étendre l'emploi de la thrombolyse intraveineuse par alteplase aux AVC ischémiques non datables, guidé par une datation estimée en IRM.

1.4. Facteurs de risque et prévention de l'AVC ischémique

1.4.1. Généralités

Conjointement à l'optimisation des thérapeutiques de l'AVC ischémique, la compréhension de sa physiopathologie s'est affinée au cours des dernières années. La mise en évidence de facteurs de risque variés a permis d'améliorer nos modalités de prévention primaire et secondaire visant à éviter respectivement la survenue initiale et la récurrence des événements ischémiques.

Contrairement à l'infarctus du myocarde dont l'origine apparaît majoritairement liée à une occlusion des gros vaisseaux secondaire à l'athérosclérose, l'AVC ischémique présente une étiopathogénie particulièrement variée. Ainsi plusieurs cadres étiologiques se distinguent. L'athérosclérose et l'origine cardio-embolique par troubles du rythme cardiaque (en particulier un rythme rapide et irrégulier comme dans la fibrillation atriale) constituent les deux causes les plus fréquentes. Dans le cadre de l'athérosclérose, l'accumulation de substances grasses dans la paroi artérielle peut entraîner une obstruction luminale progressive in-situ et/ou une embolie aigüe à distance par rupture (de nature grasseuse ou thrombotique, par formation d'un caillot au contact d'une plaque préalablement ulcérée). D'autres causes apparaissent fréquentes telles que les AVC ischémiques focaux de plus petite taille, dits « lacunaires », liés à une atteinte microvasculaire. Enfin, des entités plus spécifiques de fréquence variable complètent la richesse étiologique de l'AVC ischémique : dissections artérielles, vascularites, conditions génétiques diverses etc. Bien qu'il existe des différences notables, ces différents cadres étiologiques partagent néanmoins des facteurs de risque communs sujets à des actes de prévention.

1.4.2. Facteurs de risque et prévention

La littérature scientifique distingue classiquement les facteurs de risque de l'AVC ischémique selon leur caractère modifiable ou non modifiable.

Les principaux facteurs de risque non modifiables incluent l'âge, le sexe ainsi que des facteurs génétiques. Si l'AVC ischémique intéresse toutes les tranches d'âge, son incidence double cependant pour chaque décennie passée après 55 ans. Bien qu'il prédomine nettement chez le sujet âgé et que l'âge moyen au diagnostic soit de 69,2 ans, plusieurs études ont révélé une augmentation récente de la

proportion d'accidents ischémiques à des âges plus jeunes. Ainsi, une étude réalisée aux Etats-Unis de 1995 à 2008 a montré une augmentation annuelle croissante de la proportion d'AVC chez les 14 à 44 ans.¹⁸ La relation entre la survenue des AVC ischémiques et le sexe est liée à l'âge, les femmes apparaissant ainsi plus à risque que les hommes à des âges jeunes, et inversement. Ce constat pourrait être lié à des facteurs hormonaux ainsi qu'à la prise de contraceptifs. Par ailleurs, de nombreuses conditions génétiques déterminées de transmission variable sont associées à la survenue d'AVC. Le « CADASIL » (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) par atteinte du gène NOTCH3, et sa forme récessive « CARASIL » par atteinte du gène HTRA1 seront responsables d'anomalies des petits vaisseaux à risque d'AVC ischémiques, de leucoencéphalopathie, de migraines voire de démence. D'autres syndromes génétiques plus vastes associant des atteintes multisystémiques peuvent se rencontrer. La maladie de Fabry liée à l'X (par mutation du gène GAL codant pour l'alpha-galactosidase A) sera responsable d'une accumulation de GL-3, substance que les patients atteints ne peuvent dégrader, sur la paroi des vaisseaux. Le syndrome de Marfan (par mutation à transmission autosomique dominante du gène FBN1 codant pour la fibrilline-1) sera responsable d'une fragilité vasculaire à risque de dissection artérielle notamment à destination cérébrale. Enfin, de nombreux variants génétiques communs seraient aussi à risque ischémique de mécanisme varié, par majoration du risque d'athérosclérose (variants TSPAN2 et HDAC9) ou encore par risque majoré de troubles du rythme cardiaques (variants PITX2 et ZFHX3).

La gamme des facteurs de risque modifiables contient des entités bien connues, étroitement liées aux conditions de vie des patients, accessibles à la prévention et donc particulièrement sujettes à une attention médicale renforcée. Ainsi l'étude Interstroke publiée dans le Lancet en 2010 puis en 2017, examinant respectivement 22 puis 32 pays à travers le monde, a déterminé que 10 facteurs de risque modifiables précis représentent 90% du risque d'AVC. Au sommet du podium, l'hypertension artérielle apparaît responsable de 35% des AVC. L'activité physique régulière, le ratio d'apolipoprotéine ApoB/ApoA1, le régime alimentaire, le ratio taille/hanche, le tabagisme actif, le stress psychosocial, les troubles du rythme cardiaque, l'ethylisme chronique et le diabète de type 2 complètent ce podium.^{19,20}

La prévention des AVC ischémiques vise à diminuer l'incidence des événements ischémiques par des actes ciblant un et/ou plusieurs facteurs de risque à l'échelle d'une population ou d'individus ciblés. Ces modalités de prévention sont généralement distinguées et classées selon la chronologie de développement de l'évènement à éviter. La prévention dite « primordiale » vise à prévenir la survenue de facteurs de risque cardiovasculaire à l'échelle de l'ensemble de la population, impliquant alors principalement des recommandations publiques d'hygiène de vie : alimentation, arrêt du tabac, activité physique. La prévention dite « primaire » a pour but de prévenir la survenue d'un AVC ischémique chez une population déjà à risque par prise en charge médicamenteuse de l'hypertension, du diabète, de la dyslipidémie ou des troubles du rythme cardiaque par exemple. Enfin, la prévention dite « secondaire » veille à réduire le risque de récurrence ischémique par des thérapeutiques dédiées telles que les antiagrégants plaquettaires.

1.5. Nouvelles pistes de recherche et objectif de l'étude

La maîtrise des facteurs de risque et la mise en place des mesures de prévention sus-décrites partagent des cibles communes visant à promouvoir et à améliorer la santé à l'échelle d'une population ou d'individus ciblés ainsi qu'à optimiser notre système de soin sous tension et à en réduire les dépenses de santé. Si certains de ces facteurs de risque apparaissent connus, les pathologies cardiovasculaires restent encore aujourd'hui l'une des principales causes de morbi-mortalité dans le monde. C'est dans ce contexte que d'autres facteurs potentiels ont émergé et font l'objet de nombreuses études. Parmi ces cibles, les conditions météorologiques pourraient exercer une influence plausible sur la survenue d'évènements cardiovasculaires, et comprendre cette association pourrait permettre d'améliorer notre connaissance des pathologies vasculaires.

Cette hypothèse a d'abord été suggérée dans le domaine cardiovasculaire dès la fin des années 60. En février 1970, un article publié dans le Lancet s'interrogeait sur la cause, directe ou indirecte, de l'augmentation saisonnière du nombre d'infarctus du myocarde en hiver selon les données épidémiologiques anglaises.²¹ En 1977, une autre étude réalisée à Helsinki révélait cette fois le risque significatif associé à une diminution de la pression atmosphérique permettant alors de décrire un jour à risque d'infarctus du myocarde comme « froid, humide et avec une pression atmosphérique basse ».²²

A travers le globe, l'incidence des AVC en fonction des données météorologiques a ensuite été explorée et les résultats, bien que disparates, semblent converger vers un surrisque potentiel lors des basses températures.²³⁻²⁹

Malgré ce constat encore parfois équivoque, plusieurs hypothèses physiopathologiques pourraient étayer la compréhension de ce surrisque potentiel. D'une part, l'influence connue de la température ambiante sur la régulation de la pression sanguine pourrait suggérer un rapport potentiel avec la survenue d'AVC.³⁰ D'autre part, l'exposition au soleil et le taux de vitamine D sont impliqués dans la régulation des processus inflammatoires et sont associés à une modification significative connue des taux de plaquettes, de fibronogène plasmatique et de marqueurs inflammatoires sanguins. De la même manière, le surrisque infectieux hivernal pourrait induire un état pro-inflammatoire à risque thrombogène.³¹⁻³⁶

Forts de ces hypothèses, la relation entre les conditions météorologiques et la survenue des AVC ischémiques traités par traitement endovasculaire reste néanmoins encore méconnue. Les approches épidémiologiques modernes, facilitant l'obtention de données précises à grandes échelles, nous ont permis de collecter rigoureusement des paramètres météorologiques quotidiens et d'étudier les variations de la survenue d'AVC chez des patients aux caractéristiques déterminées dans des registres dédiés. Dans une cohorte multicentrique de patients traités par thrombectomie mécanique dans le cadre d'un AVC ischémique secondaire à une occlusion des gros vaisseaux, nous avons testé l'hypothèse selon laquelle les principaux paramètres météorologiques seraient associés au nombre de cas de thrombectomie mécanique.

2. PATIENTS AND METHODS

This manuscript follows the “Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology” (STROBE)³⁷ statement recommendations.

2.1. Ethical statement

We pooled individual data from ETIS (Endovascular Treatment in Ischemic Stroke) an ongoing, prospective multicenter observational registry involving 20 comprehensive stroke centers in France (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03776877), previously described in details.³⁸ As for all non-interventional retrospective studies of de-identified data in France, written informed consent is waived for this specific analysis. At the time of ETIS inclusion, patients or their proxies were informed that they could oppose the use of their data for research purposes.

2.2. Independent data access and analysis. Data availability

Grégoire Boulouis, Bertrand Lapergue and David Malka had full access to all the data in the study, and Grégoire Boulouis takes responsibility for its integrity and the data analysis. Data shall be made available to a qualified investigator upon reasonable request to the corresponding author, and after validation by the national ETIS registry review board.

2.3. Design and setting

This was a multicenter, retrospective cohort study, including patients consecutively registered within the ETIS (Endovascular Treatment in Ischemic Stroke) registry who presented with an acute ischemic stroke (anterior or posterior circulation) for whom an EVT procedure was attempted from 2015 to 2021.

2.4. Data sources and acquisition

2.4.1. Patients’ data, and daily case volumes computations

From the ETIS registry, we extracted baseline demographics (age, sex, vascular risk factors, pre stroke modified Rankin score (mRS)); stroke characteristics (date and time of onset or last known well in case of unwitnessed stroke, clinical imaging initial severity, treatments and timeframe). At each EVT center, the daily case volume was computed for the period January 2015 to September 2021.

2.4.2. Weather readings

Meteorological data were extracted from freely available national online resources (<https://donneespubliques.meteofrance.fr/>), and comprised daily and 12h rainfall, Q4h humidity, Q4h atmospheric pressure, Q4h air temperature and 24h variations in atmospheric pressure at 17 geographically spread weather stations.

2.4.3. EVT centers and weather readings' matching

All EVT centers and meteorological stations were geocoded to obtain their respective latitudes and longitudes, using QGIS Geographic Information System, Open Source Geospatial Foundation Project (<http://qgis.osgeo.org>) freely available MMQGIS plugin (<https://plugins.qgis.org/plugins/mmqgis/>).

Addressing primary stroke centers for drip and ship patients, or EVT capable centers for mothership patients were linked to 15 meteorological stations, based on geographic proximity ignoring ellipsoidal effects, using the haversine formula.³⁹

After matching each receiving stroke center to the nearest meteorological station, we resolved each patient's stroke onset to the closest (in time) weather reading at this station. In other words, for each patient, the meteorological readings used were those of the nearest weather station at the closest time point available.

For patients in which both last known well and symptoms onset was not registered, we approximated the onset at noon or midnight of the date of first available usable time point (door, imaging, groin puncture).

2.5. Statistical analysis

The initial analysis plan was largely consolidated based on the methods developed in the pioneering work by Cowperthwaite and Burnett comparing weather conditions and subarachnoid hemorrhages,⁴⁰ and the authors wish to acknowledge the methodological similitudes as a result.

To enable data analysis among geographic clusters, and account for varying case volumes across hospitals, we first standardized annually weather readings per meteorological station and daily case

volumes per EVT center. Standardization is a common step for meteorological data analysis, and has been described in detail in previous works.⁴⁰ For every daily weather reading at each location (ReadingX), the mean annual value and corresponding standard deviation at this location were calculated (MeanReading and StDev Reading). The annually standardized value was then computed as $\text{ReadingX} - \text{MeanReading} / \text{StDev Reading}$. This standardization allows to transform the initial data into a common scale for all locations and readings, but it does not modify the capacity to analyze meteorological data or the daily variations. Similarly, the daily EVT cases were annually standardized to account for varying volume activities per center and across the study period using the same approach. It has been reported that as standardization does not increase the risk for type II error, since the variation coefficient is generally larger for the annualized than for the raw data.⁴⁰ Of important note, standardization is not a means of averaging EVT daily case volumes across EVT centers, but allows to analyze each data point individually, meaning that over 66567 data points were used for analysis in this work, translating to an important power to detect associations between weather conditions and EVT daily case volumes.

To test these associations, we used different approaches using the computed standardized values. First, we used Spearman Rank correlation coefficients and univariable generalized linear model between meteorological readings and the EVT case volumes per center. Then, we assessed the associations between weather readings associated in univariable analyses with EVT daily case volume at a *p* value threshold of 0.1 using a multivariable generalized linear model.

From another point of view, we used a different analysis model, binned data by standardized daily EVT case volumes and tested the differences in weather standardized readings across 5 different strata of standardized EVT case volumes, using nonparametric 1-way Kruskal Wallis test.⁴¹

Finally, to test the association between weather variations at the monthly level and EVT case volumes, we then averaged the monthly standardized EVT volumes and weather readings and tested the associations between these parameters repeating the previously detailed method. A two-tailed *p* value < 0.05 was considered statistically significant.

Statistical analyses were performed using JMP®, Version<14>. SAS Institute Inc., Cary, NC, 1989–2021.

3. RESULTS

3.1. Generalities

A total of 9913 EVT procedures addressed by 135 primary stroke units were performed at 22 comprehensive, thrombectomy-capable stroke centers between January 1st 2015 and April 30th 2021. The addressing hospitals were in almost all geographical areas of France, but there was an underrepresentation of eastern and northern EVT capable centers, **see Figure 1**.

3.2. Patients' population and daily case volumes

The 9913 patients were treated with EVT during a cumulated inclusion period of 61.1 years (sum of number of years of active inclusion at each center). Patients were (mean) $69.7 \pm$ (SD) 15.3 years old, and 4748 (47.9%) females. A total of 5519/9267 patients (59.5%) had a history of hypertension, 2839/9150 (31%) of dyslipidemia, 1624/9176 (17.7%) of diabetes.

The mean standardized daily case volume per center was 0.41 [min: 0.07, max 0.97 – StDev 0.332], and there was a median of 0.84 procedures daily linked to a weather station [StDev 0.470]. **See Figure 2**.

3.3. Associations between daily EVT rates and meteorological parameters

Figure 3 presents the continuous variations of the standardized weather readings of interest, and standardized daily EVT. There was no apparent seasonal or identifiable annually recurrent pattern in daily case volumes. This does not eliminate the possibility that weather modifies the incidence of EVT cases.

Using Spearman correlation tests and univariable generalized linear models, we found atmospheric pressure (β estimate -0.04; 95% CI [-0.07 to -0.03], $p < 0.001$), humidity (β estimate 0.07; 95% CI [0.05 to 0.09], $p < 0.001$) and temperature (β estimate -0.08; 95% CI [-0.10 to -0.06], $p < 0.001$) to be associated with standardized EVT daily case volumes. **Table 1** shows the results after multivariable analysis.

Figure 4 shows the graphical representation of a polynomial fit of humidity, temperature, and atmospheric pressure over daily EVT cases.

After binning standardized EVT daily case volumes (0 offset, 0.5 steps), we used Kruskal-Wallis 1 way Chi square approximation, to test for differences of weather readings across 5 strata of EVT case volumes. We found a significant association between EVT case volumes and the following parameters: temperature (χ^2 : 58, $p < 0.001$), humidity (χ^2 : 31, $p < 0.001$) and atmospheric pressure (χ^2 : 13, $p = 0.007$),

See Figure 5.

There was a marginally significant inverse association between lower monthly atmospheric pressure and lower temperature ($p = 0.05$ and 0.06 respectively), and a significant association between higher mean monthly humidity and monthly EVT case volumes ($p = 0.004$). See **Figure 6**. Twelve hours cumulated rainfall showed no association.

4. DISCUSSION

4.1. Outcomes

This large-scale analysis showed a significant association between meteorological factors and the rates of patients treated by EVT for an AIS due to LVO. Namely, our study suggests that lower ambient temperature, lower atmospheric pressure, and higher air humidity are associated with significantly more daily EVT cases.

These results add to the current literature on the possible associations between AIS, and vascular disease at large, and meteorological variations, and may provide insight into both system of care optimization and intracranial LVO pathophysiology.

4.2. Comparison with the literature

Previous reports have pointed out approaching results, yet indirectly as the question of EVT for AIS due to LVO has not been studied to our knowledge with regards to meteorological parameters. In Japan, for instance Matsumaru et al.²³ identified lower temperatures as a risk factor for higher volumes of ambulance transportation for patients with stroke. On the other side of the globe, a cohort of 4000 stroke cases was studied in Lithuania by Tamasauskiene et al.,²⁴ showed that the occurrence of ischemic and hemorrhagic stroke was higher when the temperature was lower. In more extreme conditions, a significant negative correlation between all types of stroke occurrence and low ambient temperature was found in Siberia²⁶. Closer to the geographic region of interest of the present report, a temperature decrease has been recently associated with a higher risk of macroangiopathic strokes in Germany,²⁷ and the authors further found a temperature increase to be associated with lower rates of of macroangiopathic and cardioembolic strokes. Alike, a rise in average temperature was associated with decreased odds of stroke hospitalization across seasons in the Northeast of the USA (Lichtman et al.).⁴²

Yet, several potentially intractable biases have been described as decreasing the value of these reported correlations between weather and AIS volume. First, such analyses are inevitably carried out independently in various areas of the world, some with extreme or variable climate conditions, limiting

their generalizability to countries in distinct geo-climatic areas. For instance, in Israel, Vered and colleagues reported that the ambient temperature was positively associated with stroke risk, with an effect seen for higher temperatures the day before the event and increasing over a prior six-day lag.⁴³ Similarly, in Qatar, Salam et al.⁴⁴ reported a positive correlation of AIS with the mean temperature, an association that was not found in our study, and may not exist in temperate climates or with limited amplitudes that did not allow to detect them statistically. Second, the use of different study designs and biostatistical methods, as well as limitations and shortcomings of specific studies, prompts to considering the literature results with caution.⁴⁰ For example, in studies with similar findings as ours, a seasonal influence linked with lifestyle changes and excesses during winters may have led to a confusion bias by which lower temperatures were only confounders for an excess in these promoting factors.⁴⁵ Finally, publication bias is very likely as neutral results may be considered singularly less publishable.

4.3. Pathophysiological propositions

Still, several pathophysiological hypotheses may account for our results. First, considering the influence of ambient temperature on ischemic stroke rates, and in turn on the rates of LVO: association between cold exposure and significant increases in blood pressure have been reported, and may be linked to increased sympathetic nervous system activity and the renin-angiotensin system activation.^{30,46} Previous works also suggests that cold exposure is positively associated with increased platelet count, serum fibrinogen and factor VII, serum lipid, and higher inflammatory markers such as CRP and interleukin-6,³¹⁻³³ all of which may be associated with a lower threshold or a trigger for AIS occurrence. They also may be explained by increasing viral infections during winter, promoting pro-inflammatory factors and higher stroke incidence. Another hypothesis may be the sun exposure role on vitamin D production decrease, and resulting dysregulation in inflammatory and immune functions.^{34,35} Indeed, higher vitamin D levels have been strongly linked to reduced cardiometabolic disorders such as cardiovascular disease, type 2 diabetes, and metabolic syndrome.³⁶ Assumptions regarding the correlation between atmospheric pressure, air humidity, and the occurrence of ischemic strokes are even more unclear, especially since these two factors are intimately linked. Higher air humidity is positively associated with dehydration risk, known to increase hyperviscosity, hemoconcentration and, therefore,

thromboembolism risk.⁴⁷ Some authors have further hypothesized that changes in atmospheric pressure might contribute to plaque rupture.⁴⁸

4.4. Limitations

There are several limitations to our study, some already discussed and shared across all works investigating disease-weather associations at a national level. We acknowledge that we did not investigate the entire range of meteorological factors, since we relied on freely available, limited, data points. Several factors such as temperature variability have been linked to cardiovascular disease incidence,^{42,49} and we chose not to analyze these factors beyond Q24h deltas and monthly mean readings, which did not show a significant association with EVT rates. An important limitation, our results may not be generalized to tropical or equatorial countries, or to geographic regions with distinct climate characteristics. Further, due to the inherent structure of the conducted analyses we were unable to correct the case volume to weather associations by the underlying etiology or other confounding factors, which may have provided some more insight into patho-mechanisms. Finally, we acknowledge that our inclusion period includes the time of the first wave of SARS-COV2 pandemic, with known changes in daily case volume that are and cannot be factored in this work.

4.5. Strengths

This study has several important strengths. Patients' data were collected from a unique national registry (ETIS), whose centers cover the entire French territory for a prolonged duration of 6 years, resulting in a large nationally representative number of included patients. The meteorological data points were remarkably complete across all available meteorological stations, leading to an important power to detect associations between EVT and meteorological readings, and decreased bias.

5. CONCLUSION

In a large retrospective cohort of patients treated with EVT for AIS due to LVO, we showed that lower ambient temperature, lower atmospheric pressure, and higher air humidity were associated with significantly more daily EVT cases. At times of concerns for persistent widespread impacts in global health linked to climate change,⁵⁰ this analysis provides information for systems of care, our understanding of LVO pathophysiology, and may help to further optimize global responses for stroke patients.

REFERENCES

1. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, Wilkins E, Wright L, Vos R, Bax J, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *European Heart Journal*. 2018;39:508–579.
2. Sulter G, Elting JW, Langedijk M, Maurits NM, De Keyser J. Admitting Acute Ischemic Stroke Patients to a Stroke Care Monitoring Unit Versus a Conventional Stroke Unit: A Randomized Pilot Study. *Stroke*. 2003;34:101–104.
3. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317–1329.
4. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CBLM, van der Lugt A, de Miquel MA, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1723–1731.
5. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581–1588.
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317–1329.
7. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*. 2014;384:1929–1935.
8. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJH, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:11–20.
9. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:1019–1030.
10. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2296–2306.
11. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2285–2295.
12. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009–1018.
13. Lapergue B, Blanc R, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, Marnat G, Saleme S, Costalat V, Bracard S, Desal H, et al. Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on

- Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318:443.
14. Lapergue B, Blanc R, Costalat V, Desal H, Saleme S, Spelle L, Marnat G, Shotar E, Eugene F, Mazighi M, et al. Effect of Thrombectomy With Combined Contact Aspiration and Stent Retriever vs Stent Retriever Alone on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326:1158.
 15. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378:708–718.
 16. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378:11–21.
 17. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, Cheripelli B, Cho T-H, Fazekas F, Fiehler J, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*. 2018;379:611–622.
 18. George MG, Tong X, Kuklina EV, Labarthe DR. Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995-2008. *Ann Neurol*. 2011;70:713–721.
 19. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*. 2010;376:112–123.
 20. Zeng X, Deng A, Ding Y. The INTERSTROKE study on risk factors for stroke. *The Lancet*. 2017;389:35.
 21. Anderson TW, Le Riche WH. COLD WEATHER AND MYOCARDIAL INFARCTION. *The Lancet*. 1970;295:291–296.
 22. Sarna S, Romo M, Siltanen P. Myocardial infarction and weather. *Ann Clin Res*. 1977;9:222–232.
 23. Matsumaru N, Okada H, Suzuki K, Nachi S, Yoshida T, Tsukamoto K, Ogura S. Weather Fluctuations May Have an Impact on Stroke Occurrence in a Society: A Population-Based Cohort Study. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2020;10:1–10.
 24. Tamasauskiene L, Rastenyte D, Radisauskas R, Tamosiunas A, Tamasauskas D, Vaiciulis V, Kranciukaite-Butylkiniene D, Milinaviciene E. Relationship of meteorological factors and acute stroke events in Kaunas (Lithuania) in 2000-2010. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2017;24:9286–9293.
 25. Takumi I, Mishina M, Kominami S, Mizunari T, Kobayashi S, Teramoto A, Morita A. Ambient Temperature Change Increases in Stroke Onset: Analyses Based on the Japanese Regional Metrological Measurements. *J Nippon Med Sch*. 2015;82:281–286.
 26. Feigin VL, Nikitin YP, Bots ML, Vinogradova TE, Grobbee DE. A population-based study of the associations of stroke occurrence with weather parameters in Siberia, Russia (1982-92). *Eur J Neurol*. 2000;7:171–178.
 27. Ertl M, Beck C, Kühnbach B, Hartmann J, Hammel G, Straub A, Giemsa E, Seubert S, Philipp A, Traidl-Hoffmann C, et al. New Insights into Weather and Stroke: Influences of Specific Air Masses and Temperature Changes on Stroke Incidence. *Cerebrovasc Dis*. 2019;47:275–284.

28. Ravljen M, Bajrović F, Vavpotič D. A time series analysis of the relationship between ambient temperature and ischaemic stroke in the Ljubljana area: immediate, delayed and cumulative effects. *BMC Neurol.* 2021;21:23.
29. Wang Q, Gao C, Wang H, Lang L, Yue T, Lin H. Ischemic stroke hospital admission associated with ambient temperature in Jinan, China. *PLoS One.* 2013;8:e80381.
30. Park S, Kario K, Chia Y-C, Turana Y, Chen C-H, Buranakitjaroen P, Naites J, Hoshida S, Siddique S, Sison J, et al. The influence of the ambient temperature on blood pressure and how it will affect the epidemiology of hypertension in Asia. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22:438–444.
31. Neild PJ, Syndercombe-Court D, Keatinge WR, Donaldson GC, Mattock M, Counce M. Cold-induced Increases in Erythrocyte Count, Plasma Cholesterol and Plasma Fibrinogen of Elderly People without a Comparable Rise in Protein C or Factor X. *Clinical Science.* 1994;86:43–48.
32. Keatinge WR, Coleshaw SR, Cotter F, Mattock M, Murphy M, Chelliah R. Increases in platelet and red cell counts, blood viscosity, and arterial pressure during mild surface cooling: factors in mortality from coronary and cerebral thrombosis in winter. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;289:1405–1408.
33. Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M, Foley A, Meade TW. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet.* 1994;343:435–439.
34. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013;5:2502–2521.
35. Wang Q, Zhu Z, Liu Y, Tu X, He J. Relationship between serum vitamin D levels and inflammatory markers in acute stroke patients. *Brain Behav.* 2018;8:e00885.
36. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala N-B, Clarke A, Franco OH. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2010;65:225–236.
37. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting observational studies. *International Journal of Surgery.* 2014;12:1495–1499.
38. Kerleroux B, Fabacher T, Bricout N, Moïse M, Testud B, Vingadassalom S, Ifergan H, Janot K, Consoli A, Ben Hassen W, et al. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke Amid the COVID-19 Outbreak: Decreased Activity, and Increased Care Delays. *Stroke.* 2020;51:2012–2017.
39. Van Brummelen G. Heavenly mathematics: the forgotten art of spherical trigonometry. Princeton ; Oxford: Princeton University Press; 2013.
40. Cowperthwaite MC, Burnett MG. The Association Between Weather and Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: An Analysis of 155 US Hospitals. *Neurosurgery.* 2011;68:132–139.
41. Kruskal WH, Wallis WA. Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis. *Journal of the American Statistical Association.* 1952;47:583–621.
42. Lichtman JH, Leifheit-Limson EC, Jones SB, Wang Y, Goldstein LB. Average Temperature, Diurnal Temperature Variation, and Stroke Hospitalizations. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25:1489–1494.

43. Vered S, Paz S, Negev M, Tanne D, Zucker I, Weinstein G. High ambient temperature in summer and risk of stroke or transient ischemic attack: A national study in Israel. *Environ Res.* 2020;187:109678.
44. Salam A, Kamran S, Bibi R, Korashy HM, Parray A, Mannai AA, Ansari AA, Kanikicharla KK, Gashi AZ, Shuaib A. Meteorological Factors and Seasonal Stroke Rates: A Four-year Comprehensive Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28:2324–2331.
45. Jakovljević D, Salomaa V, Sivenius J, Tamminen M, Sarti C, Salmi K, Kaarsalo E, Narva V, Immonen-Räihä P, Torppa J, et al. Seasonal variation in the occurrence of stroke in a Finnish adult population. The FINMONICA Stroke Register. Finnish Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *Stroke.* 1996;27:1774–1779.
46. Brook RD, Weder AB, Rajagopalan S. “Environmental Hypertensionology” The Effects of Environmental Factors on Blood Pressure in Clinical Practice and Research: Effects of Environmental Factors on BP. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2011;13:836–842.
47. Liu C, Yavar Z, Sun Q. Cardiovascular response to thermoregulatory challenges. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2015;309:H1793–H1812.
48. Houck PD, Lethen JE, Riggs MW, Gantt DS, Dehmer GJ. Relation of atmospheric pressure changes and the occurrences of acute myocardial infarction and stroke. *Am J Cardiol.* 2005;96:45–51.
49. Wang XY, Barnett AG, Hu W, Tong S. Temperature variation and emergency hospital admissions for stroke in Brisbane, Australia, 1996-2005. *Int J Biometeorol.* 2009;53:535–541.
50. Li J, Thompson DWJ. Widespread changes in surface temperature persistence under climate change. *Nature.* 2021;599:425–430.

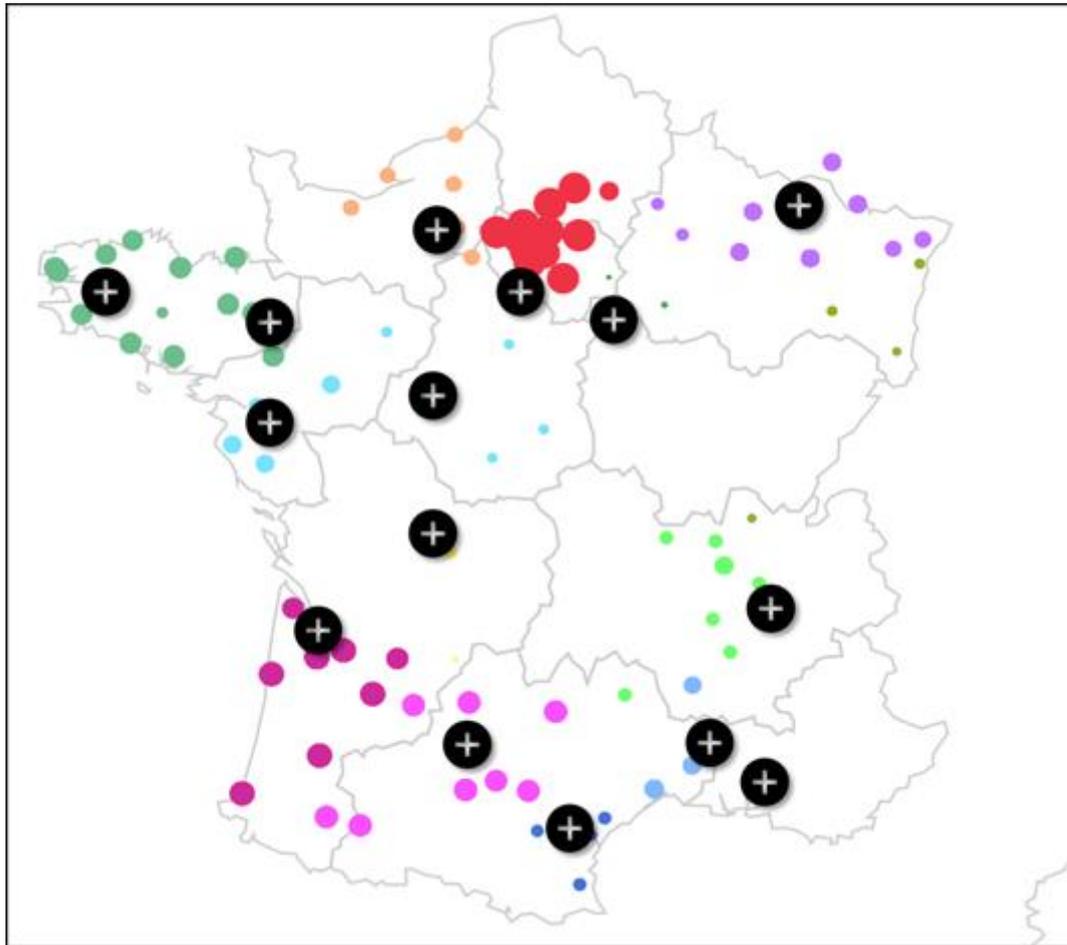
6. TABLES AND FIGURES

Table 1: Multivariable model of daily weather readings associations with EVT case volumes

Variable	β Estimate	95%CI	p value
Humidity	0,029	0 to 0,05	0.024
Atm. Pressure	-0,049	-0,07 to -0,03	<.0001
Temperature	-0,063	-0,09 to -0,04	<.0001
24h Atm. Pressure variation	0,007	-0,01 to 0,03	0.487
12h Cumulated Rainfall.	-0,016	-0,04 to 0,01	0.142

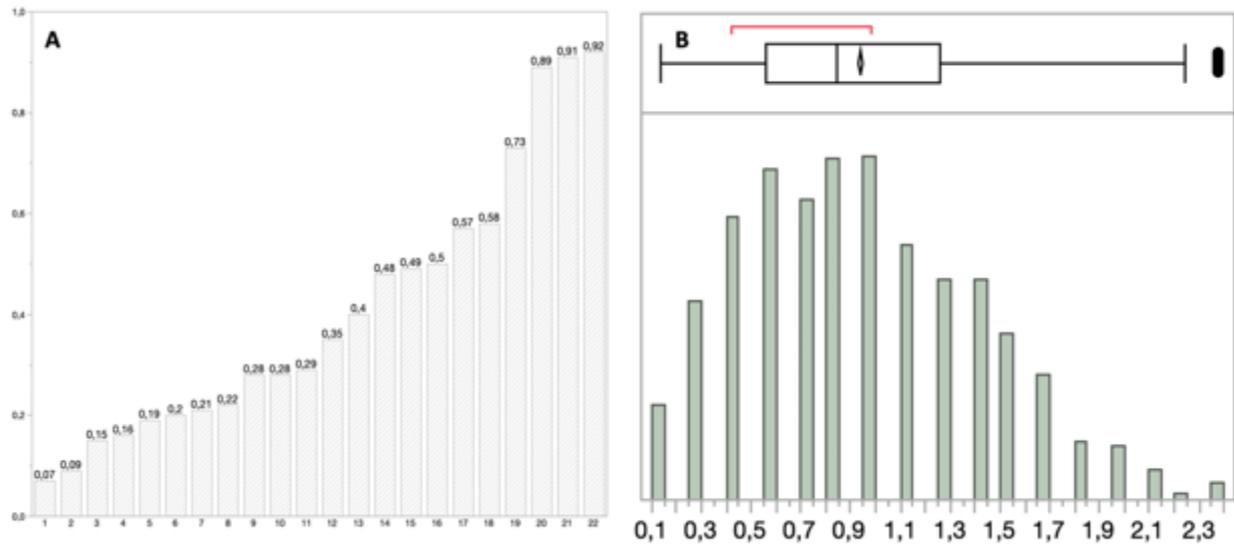
All variables have been analyzed after annual standardization. Abbreviations: Atm. Atmospheric.

Figure 1: Geographical repartition of weather stations and stroke centers



Caption: Black plus icons represent weather stations, colored dots represent addressing or receiving endovascular treatment (EVT) centers, colored per EVT center destination.

Figure 2: Daily EVT cases per center and weather stations



A. Daily case volume at each EVT center.

B. Histogram distribution of the mean number of daily EVT procedures at matched weather stations.

Figure 3: Weather readings and EVT case volumes during the study period

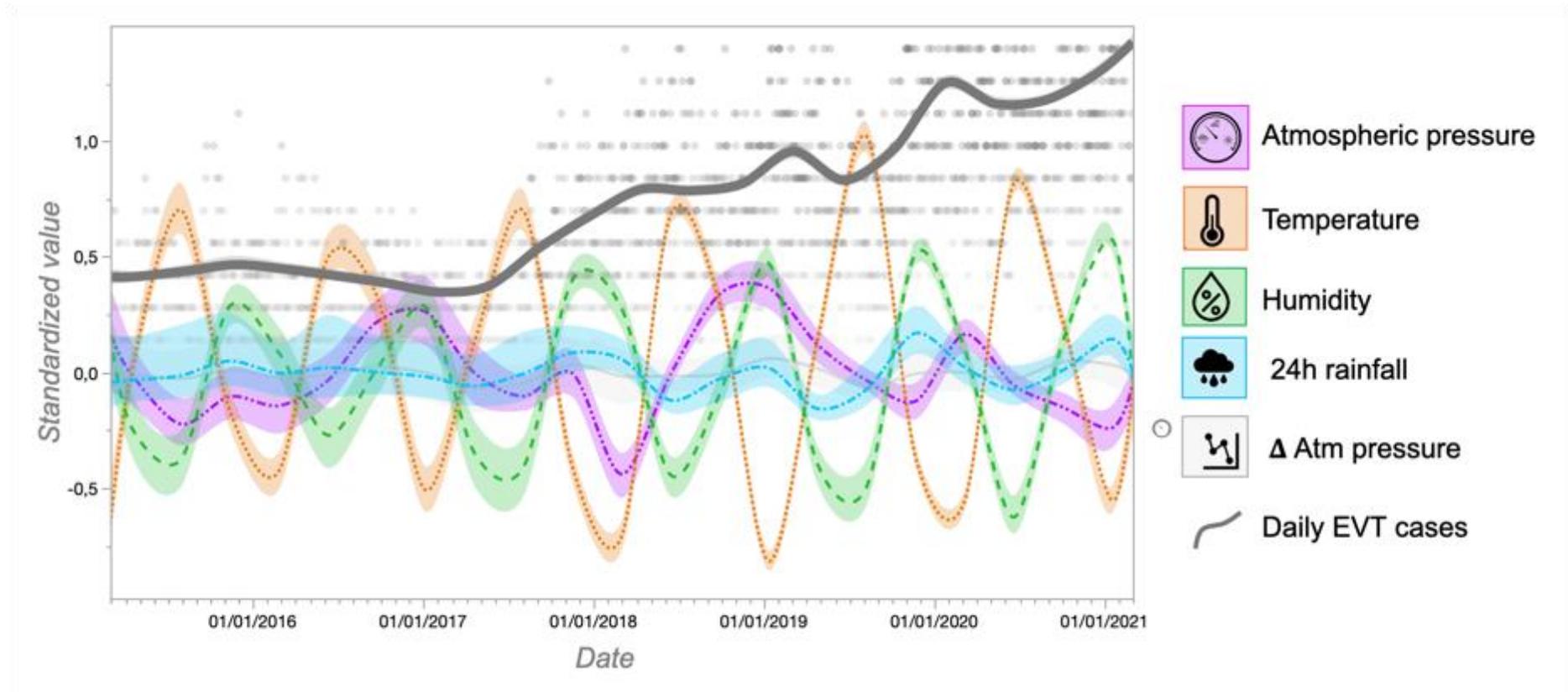


Figure 4: Graphical representation of univariable polynomial fits of weather readings to EVT daily case volumes

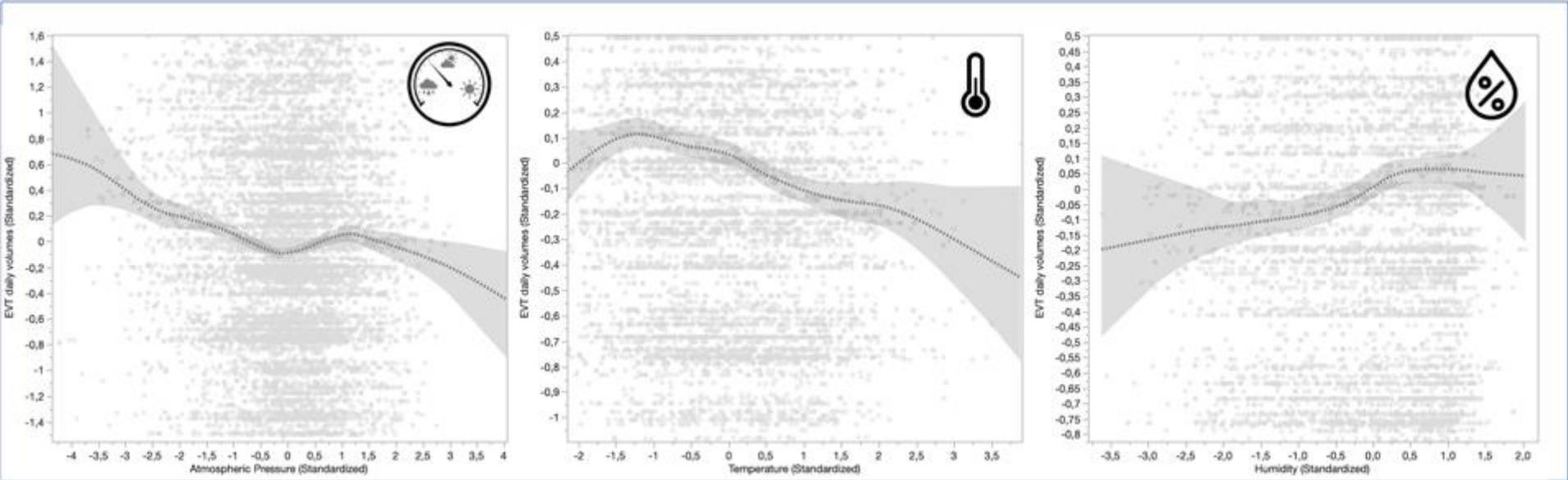


Figure 5: Bar-plot showing mean weather readings across strata of binned EVT daily cases

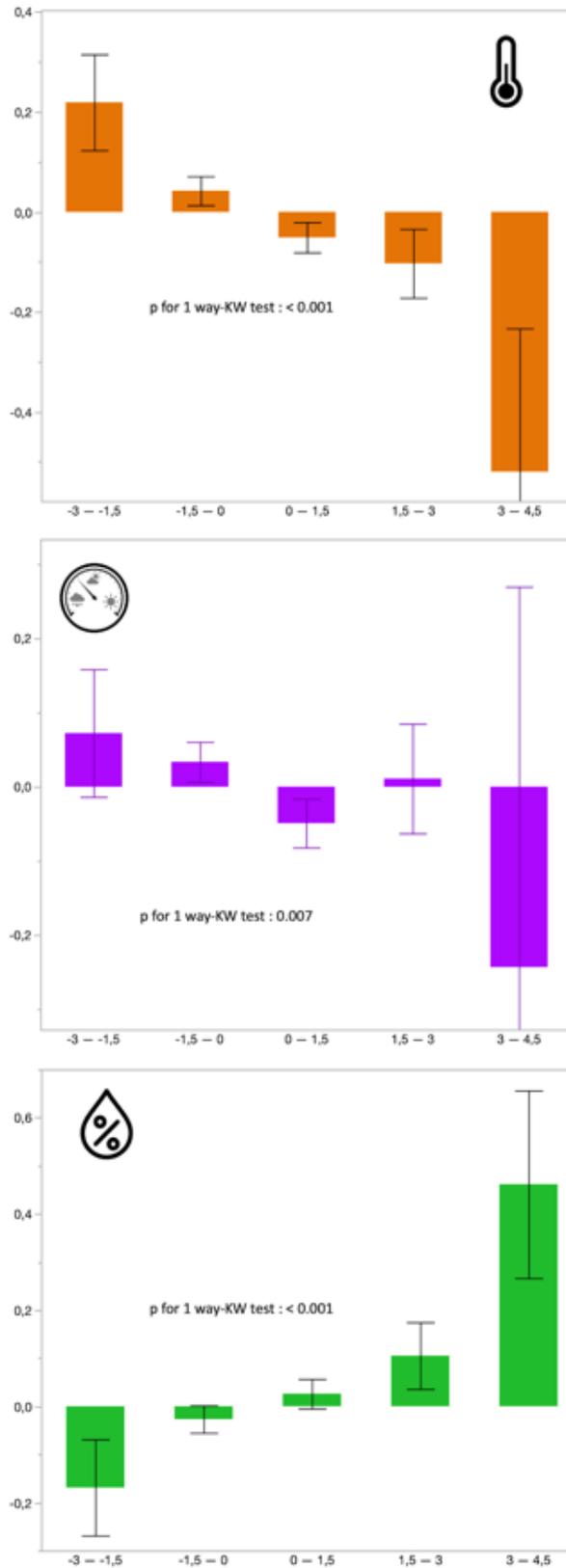
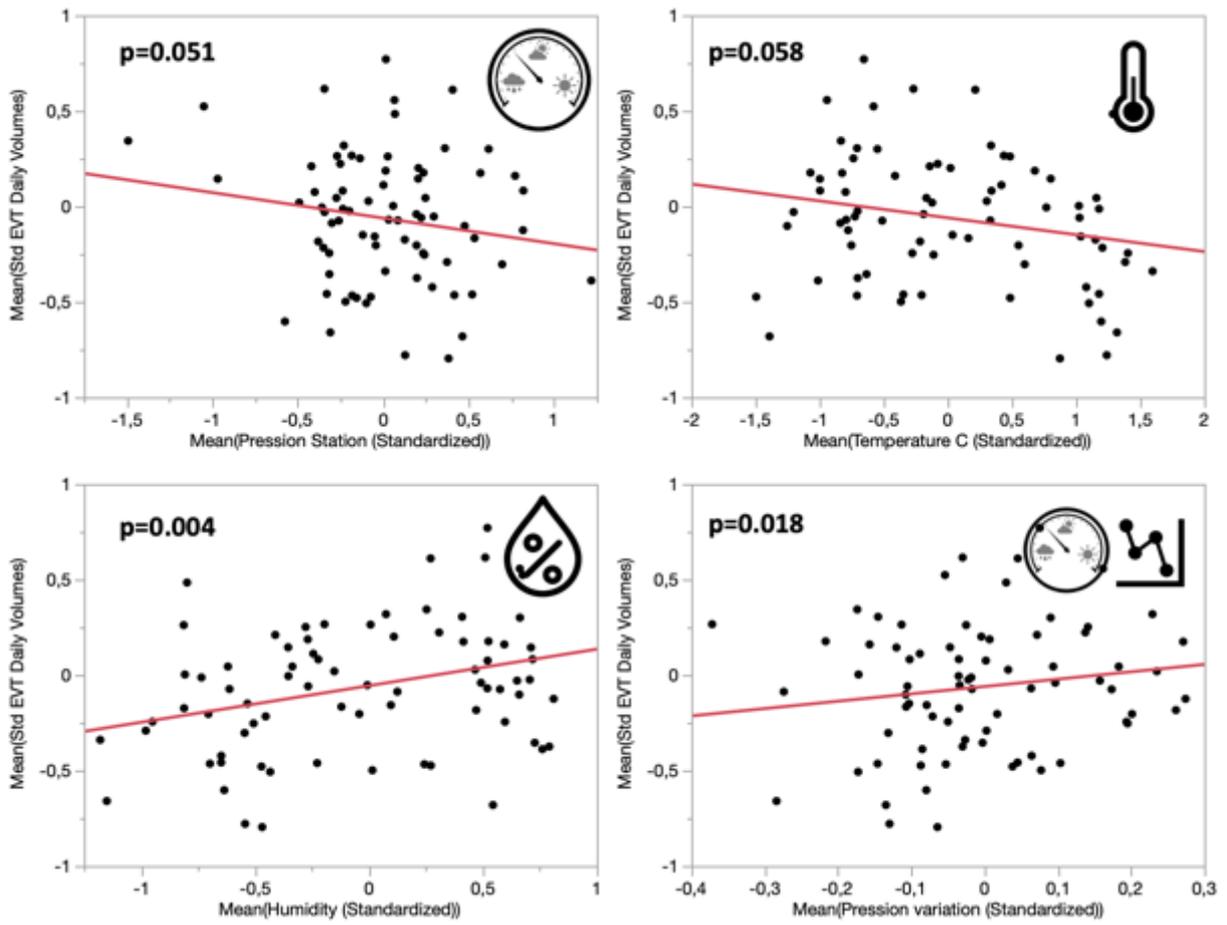


Figure 6: Associations between monthly EVT cases and averaged monthly weather readings



Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'S. S. S.', written over a horizontal line.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de
Médecine de Tours
Tours, le**

MALKA David

Cinquante pages

Résumé :

Cette thèse-article a consisté en la réalisation d'un travail de recherche sur l'influence des conditions météorologiques sur le nombre de patients pris en charge par thrombectomie mécanique dans le cadre d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques aigus.

Les données individuelles des patients du registre national français ETIS (Endovascular Treatment in Ischemic Stroke) ont été appariées aux données météorologiques en accès libre de stations météorologiques locales sur l'ensemble du territoire français. Après standardisation annuelle des relevés météorologiques et du nombre de cas de patients traités, leurs associations ont été testées en utilisant des modèles statistiques quantitatifs non paramétriques univariés puis multivariés.

Entre 2015 et 2021, 9913 thrombectomies mécaniques ont été réalisées par 135 centres et appariées aux paramètres météorologiques correspondants temporellement et géographiquement. Nos résultats suggèrent qu'une pression atmosphérique plus faible (β : -0.04; 95%IC[-0.07;-0.03], $p < 0.001$), qu'un taux d'humidité plus élevé (β : 0.07; 95%CI [0.05;0.09], $p < 0.001$) et que des températures plus faibles (β : -0.08; 95%CI[-0.10;-0.06], $p < 0.001$) étaient associées à un nombre standardisé quotidien de thrombectomies mécaniques plus élevé.

Ces conclusions pourraient permettre d'optimiser nos systèmes de santé et d'améliorer la compréhension de la physiopathologie des AVC ischémiques par occlusion des gros vaisseaux.

Mots clés :

Radiologie ; Neurologie ; AVC ; Thrombectomie ; Météorologie ; Epidémiologie ; Statistiques.

Jury :

Président du Jury : Monsieur le Professeur Jean-Philippe COTTIER

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Grégoire BOULOUIS

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Laurent BRUNEREAU

Monsieur le Docteur Kevin JANOT

Monsieur le Docteur Arnaud BRETONNIERE

Date de soutenance : 13/10/2022